

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 113 092
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 83112724.6

(51) Int. Cl.³: **C 07 D 215/56**
A 61 K 31/495

(22) Anmeldetag: 17.12.83

(30) Priorität: 29.12.82 DE 3248505

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
11.07.84 Patentblatt 84/28

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: BAYER AG
Konzernverwaltung RP Patentabteilung
D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

(72) Erfinder: Petersen, Uwe, Dr.
Auf dem Forst 4
D-5090 Leverkusen 1(DE)

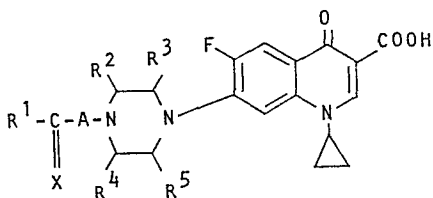
(72) Erfinder: Grohe, Klaus, Dr.
Am Wasserturm 10
D-5068 Odenthal(DE)

(72) Erfinder: Zeiler, Hans-Joachim, Dr.
Elsbeckerstrasse 46
D-5620 Velbert 15(DE)

(72) Erfinder: Metzger, Karl Georg, Dr.
Pahlkestrasse 15
D-5600 Wuppertal 1(DE)

(54) 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-(oxoalkyl)-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäuren und ihre Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese enthaltende antibakterielle Mittel.

(57) 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(oxoalkyl)-1-piperazinyl]-3-chinolincarbonsäuren der Formel



in der R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ sowie X die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind antibakteriell wirksam und sollen als Wirkstoffe von Arzneimitteln verwendet werden.

EP 0 113 092 A1

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

5090 Leverkusen, Bayerwerk

Zentralbereich

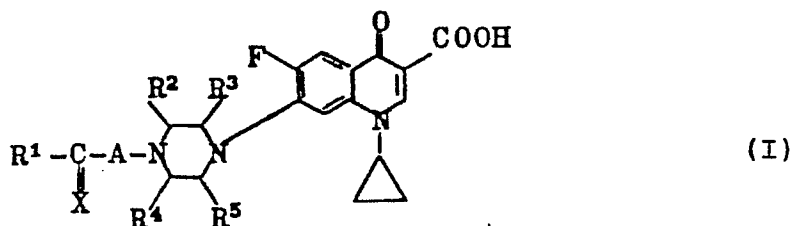
Patente, Marken und Lizenzen Si/ABc

1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7- $\bar{4}$ -(oxoalkyl)-1-piperaziny $\bar{7}$ -3-chinolincarbonsäuren und ihre Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese enthaltende antibakterielle Mittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7- $\bar{4}$ -(oxoalkyl)-1-piperaziny $\bar{7}$ -3-chinolincarbonsäuren und deren Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese enthaltende antibakterielle Mittel und Futterzusatzmittel.

Es ist bereits bekannt geworden, daß 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny $\bar{7}$)-3-chinolincarbonsäure (Norfloxacin) antibakterielle Eigenschaften besitzt [J. Med. Chem. 23, 1358 (1980)]7.

10 Es wurde nun gefunden, daß die neuen 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7- $\bar{4}$ -(oxoalkyl)-1-piperaziny $\bar{7}$ -3-chinolincarbonsäuren der Formel (I)



	in der	
	R^1	Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls 1-3 fach durch Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Hydroxy oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituiertes Phenyl,
5		
10	R^2, R^3, R^4 und R^5	gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl,
	X	O, N-O-R', N-NH-R" und $(OR''')_2$, wobei
15	R'	für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 bis 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Chlorbenzyl oder Tetrahydropyranyl,
20	R''	für Methyl, Phenyl, Carbamoyl oder Thiocarbamoyl und
	R'''	für Methyl und Ethyl oder $(OR''')_2$
25		für
		$\begin{array}{l} \diagup O-CH_2 \\ \diagdown O-CH_2 \end{array}$
		stehen und

A eine Alkylengruppe mit 1 - 4
Kohlenstoffatomen, die gegebenen-
falls durch Alkyl mit 1-4 Kohlen-
stoffatomen oder Phenyl substi-
tuiert ist bedeutet, und deren
5 pharmazeutisch verwendbare Säure-
additions-, Alkali- und Erdal-
kalisalze und Hydrate,

eine hohe antibakterielle Wirkung aufweisen.

10 Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel I, in
der

R^1 Wasserstoff, geradkettiges oder
verzweigtes Alkyl mit 1-3 Kohlen-
stoffatomen oder gegebenenfalls
15 1-3 fach durch Trifluormethyl,
Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Brom,
Phenyl, Hydroxy oder Alkoxy mit
1-4 Kohlenstoffatomen substitu-
iertes Phenyl,

20 R^2, R^3, R^4 und R^5 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,
X O, N-O-R', N-NH-R" oder $(OR''')_2$
bedeuten, wobei

R' Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Koh-
lenstoffatomen, Benzyl oder Tetra-
25 hydropyranyl,

R" Carbamoyl oder Thiocarbamoyl,
 R"' Methyl oder Ethyl und
 A Alkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoff-
 atomen

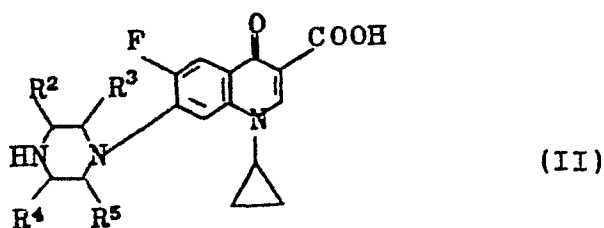
5 bedeuten, und deren pharmazeutisch verwendbaren Säure-
 additions-, Alkali- und Erdalkalisalze und Hydrate.

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der For-
 mel I, in der

10 R¹ Wasserstoff, Alkyl mit 1-2 Koh-
 lenstoffatomen oder gegebenenfalls
 1-2 fach durch Trifluormethyl,
 Methyl, Fluor, Chlor, Hydroxy
 oder Alkoxy mit 1-2 Kohlenstoff-
 atomen substituiertes Phenyl,
 15 R² Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,
 R³ Wasserstoff,
 R⁴ Wasserstoff, Ethyl oder Methyl,
 R⁵ Wasserstoff oder Methyl,
 X O, N-O-R', N-NH-R" oder (OR"')₂
 20 bedeuten, wobei
 R' Wasserstoff, Alkyl mit 1-2 Koh-
 lenstoffatomen, Benzyl oder Te-
 trahydropyranyl,
 R" Carbamoyl oder Thiocarbamoyl,
 25 R"' Methyl oder Ethyl und
 A Alkylen mit 1-2 Kohlenstoffatomen

bedeuten, und deren pharmazeutisch verwendbaren Säureaddi-
 tions-, Alkali- und Erdalkalisalze und Hydrate.

Weiterhin wurde gefunden, daß man die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) erhält, wenn man eine Verbindung der Formel (II)



5 in welcher

R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel (III)



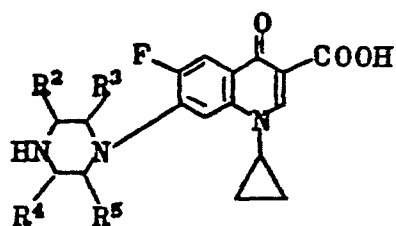
in welcher

10 R^1 , X und A die oben angegebene Bedeutung haben und Y für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom steht,

umsetzt (Methode A).

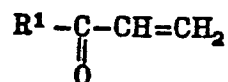
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel (II).

- 6 -



(II)

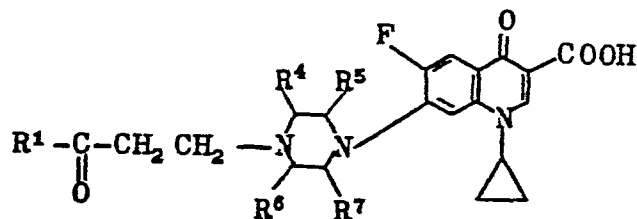
mit Alkenonen der Formel (IV)



(IV)

in welcher

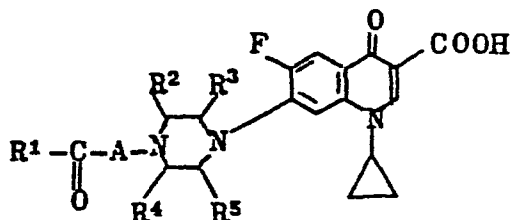
- 5 R^1 die oben angegebene Bedeutung hat, zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (Ia) = (I; mit $\text{X} = \text{O}$, $\text{A} = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$)



(Ia)

umsetzt (Methode B).

- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können außerdem erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel (V)

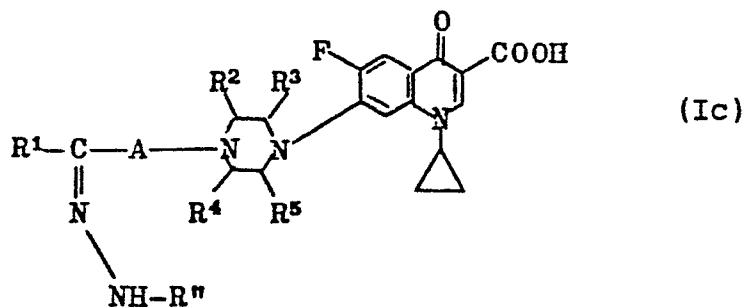
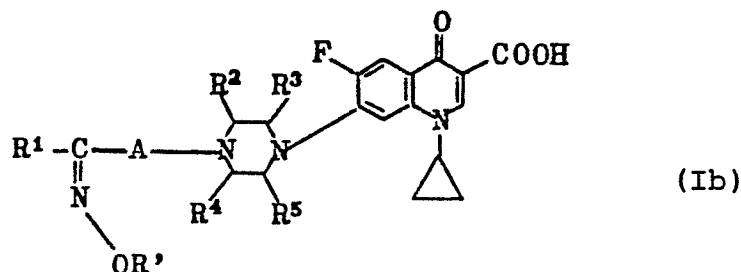


(V)

in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Verbindungen der Formel (VIa) beziehungsweise (VIb)



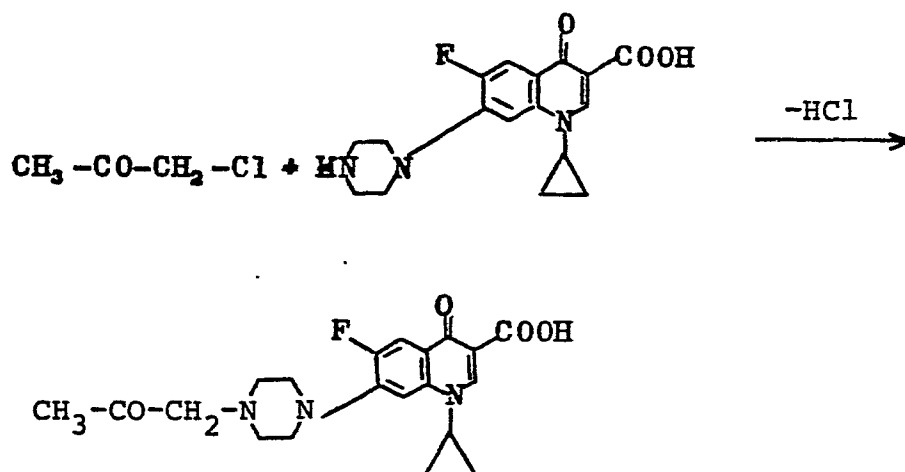
- 5 in welcher R' und R'' die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, zu den Verbindungen der Formel (Ib) (I; mit $X = \text{N}-\text{O}-\text{R}'$) beziehungsweise (Ic) (I; mit $X = \text{NH}-\text{R}''$)



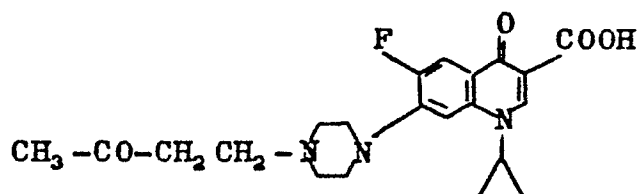
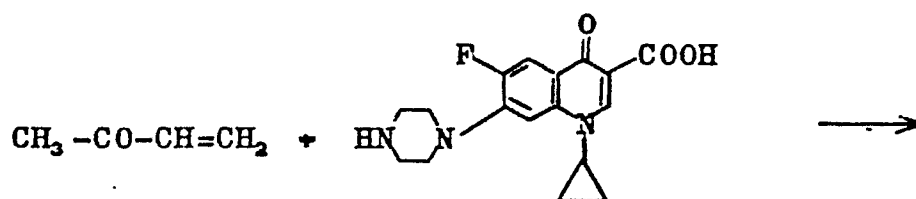
- 10 kondensiert (Methode C). Hierbei können die Verbindungen (VIa) beziehungsweise (VIb) auch in Form der Hydrochloride oder Sulfate eingesetzt werden.

- Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(oxoalkyl)-1-piperazinyl]-3-chinolincarbonsäuren und ihre Derivate eine erheblich höhere antibakterielle Wirkung als die nach dem Stand der Technik bekannte 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure. Sie eignen sich daher als Wirkstoffe für die Human- und Veterinärmedizin, wobei zur Veterinärmedizin auch die Vorbeugung und Behandlung von Fischen zu zählen ist.
- 10 Die erfindungsgemäßen Stoffe stellen somit eine Bereicherung der Pharmazie dar.

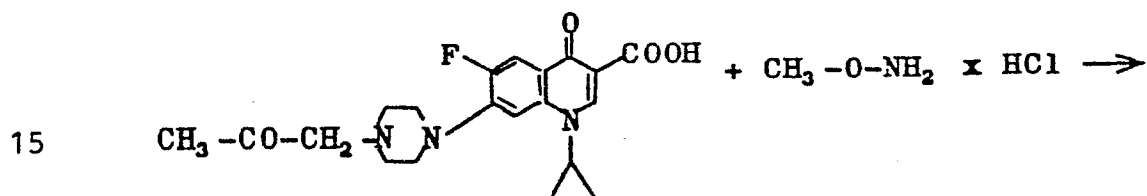
Verwendet man beispielsweise bei der Umsetzung von (II) mit (III) nach der Methode A 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure und Chloraceton als Ausgangsverbindungen, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



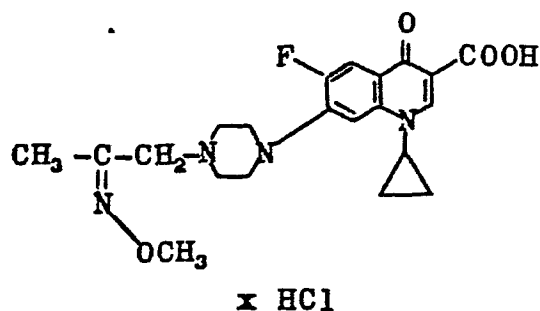
Verwendet man beispielsweise bei der Umsetzung von (II) mit (IV) nach der Methode B 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure und Methyl-vinyl-keton als Ausgangssubstanzen, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden.



Verwendet man beispielsweise bei der Umsetzung von (V) mit (VI) nach der Methode C 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(2-oxopropyl)-1-piperazinyl]-3-chinolincarbonsäure und Methoxyaminhydrochlorid als Ausgangsverbindungen, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:

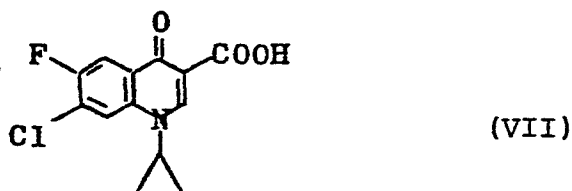


- 10 -



Die als Ausgangsverbindungen verwendeten 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäuren der Formel (II) können durch Umsetzung von

5 7-Chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure der Formel (VII)



mit Piperazin- oder Piperazinderivaten der Formel (VIII)



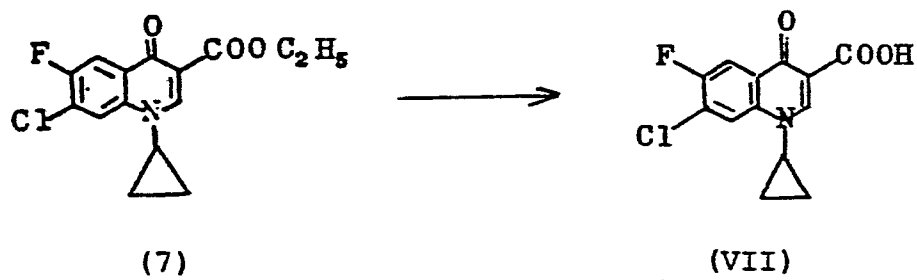
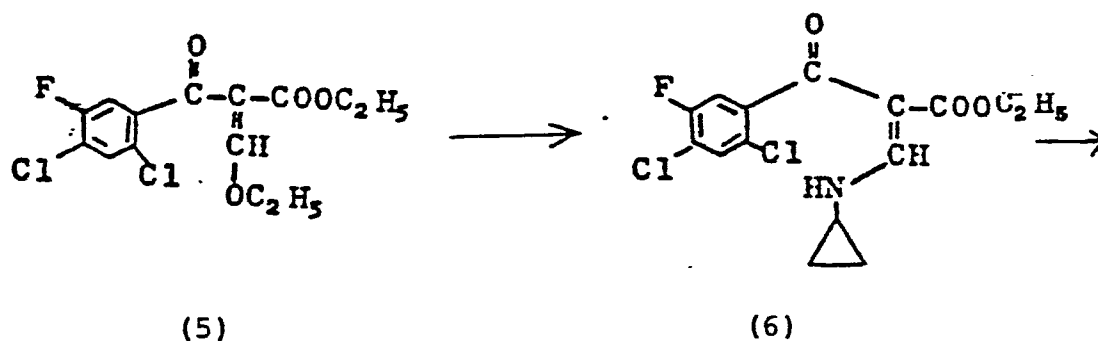
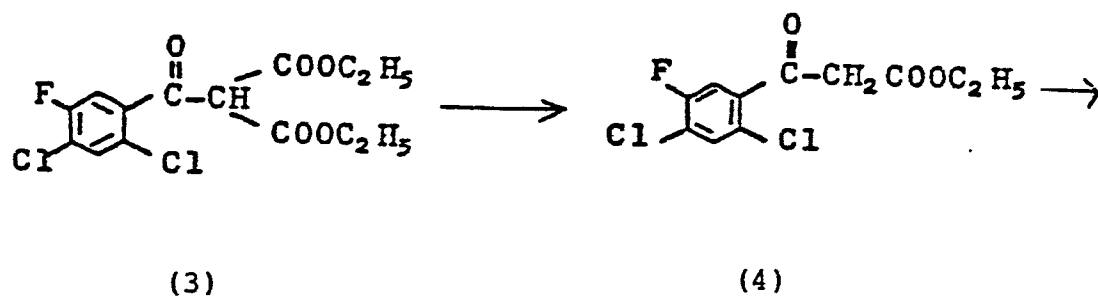
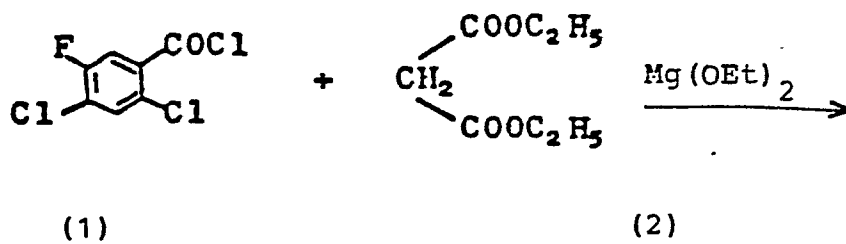
10 in welcher R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben, hergestellt werden. Man arbeitet hierbei in einem Verdünnungsmittel wie Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretrisamid, Sulfolan, Wasser, einem Alkohol oder Pyridin bei Temperaturen von 20°C - 200°C,

vorzugsweise bei 80°C - 180°C. Bei der Durchführung des Verfahrens setzt man auf 1 Mol Carbonsäure VII 1-15 Mol der Verbindung VIII, vorzugsweise 1-6 Mol der Verbindung VIII ein. Bei Verwendung äquivalenter Mengen der Carbonsäure VII und des Piperazinderivates VIII führt man die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, beispielsweise Triethylamin, 1,4-Diaza-bicyclo-[2,2,2]octan oder 1,8-Diaza-bicyclo[5,4,0]undec-7-en durch.

Als Beispiele für die auf diese Weise herstellbaren Ausgangsprodukte der Formel (II) seien genannt:

- 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,
- 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,
- 15 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,
- 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,
- 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-ethyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,
- 20 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3,5-diethyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,
- 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(2,3,5-trimethyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure,
- 25 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(2,3,5,6-tetramethyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure.

Die als Zwischenprodukt verwendete 7-Chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure der Formel VII kann gemäß folgendem Reaktionsschema hergestellt werden.



Danach wird Malonsäurediethylester (2) mit (1) in Gegenwart von Magnesiumalkoholat mit 2,4-Dichlor-5-fluor-benzoylchlorid (Deutsche Patentanmeldung Nr. 3 142 856.8) zum Acylmalonester (3) acyliert (Organikum, 3. Aufl. 1964, S. 438).

Durch partielle Verseifung und Decarboxylierung von (3) in wäßrigem Medium mit katalytischen Mengen Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure erhält man in guter Ausbeute den Aroylelessigsäureethylester (4), der mit o-Ameisensäure-triethylester/Acetanhydrid in den 2-(2,4-Dichlor-5-fluor-benzoyl)-3-ethoxy-acrylsäureethylester (5) übergeht. Die Umsetzung von (5) mit Cyclopropylamin in einem Lösungsmittel, wie z.B. Methylenchlorid, Alkohol, Chloroform, Cyclohexan oder Toluol führt in leicht exothermer Reaktion zum gewünschten Zwischenprodukt (6).

Die Cyclisierungsreaktion (6) $\longrightarrow$ (7) wird in einem Temperaturbereich von etwa 60°C bis 300°C, bevorzugt 80°C bis 180°C durchgeführt.

Als Verdünnungsmittel können Dioxan, Dimethylsulfoxid, N-Methyl-pyrrolidon, Sulfolan, Hexamethylphosphorsäure-triamid und bevorzugt N,N-Dimethylformamid verwendet werden.

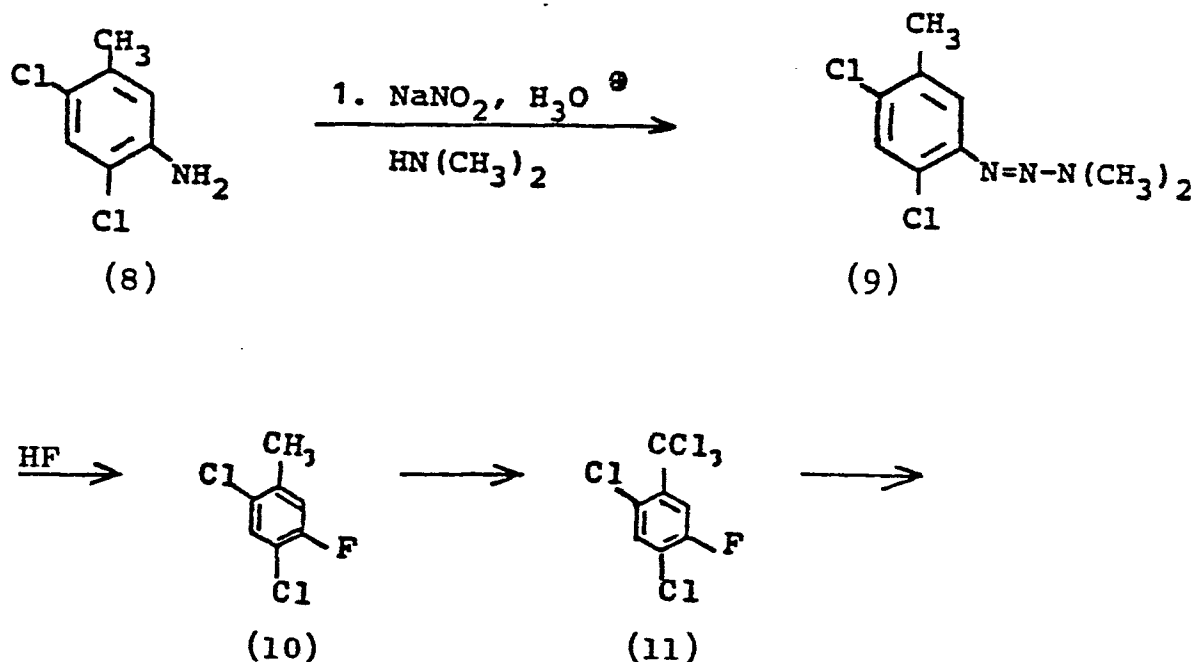
Als Säurebinder kommen für diese Reaktionsstufe Kalium-tert.-butanolat, Butyl-lithium, Lithium-phenyl, Phenyl-magnesiumbromid, Natriummethylat, Natriumhydrid und

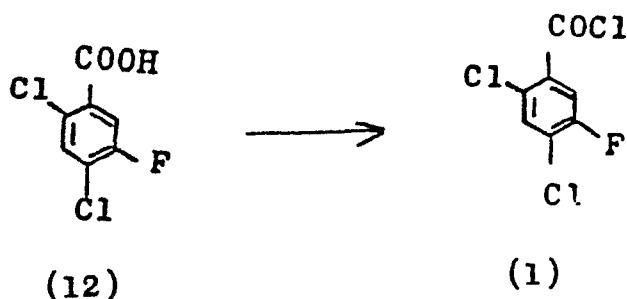
besonders bevorzugt Kalium- oder Natriumcarbonat in Betracht. Es kann vorteilhaft sein, einen Überschuß von 10 Mol-% an Base einzusetzen.

Die in dem letzten Schritt erfolgende Esterhydrolyse unter basischen oder sauren Bedingungen führt zur 7-Chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure VII.

Das als Ausgangsmaterial für diesen Syntheseweg verwendete 2,4-Dichlor-5-fluor-benzoylchlorid (1) und die entsprechende Carbonsäure sowie das für die Herstellung von (1) benötigte 3-Fluor-4,6-dichlortoluol (10) sind noch nicht bekannt.

Das nachstehende Formelschema zeigt die Herstellung dieser Vor- bzw. Zwischenprodukte, ausgehend von 2,4-Dichlor-5-methyl-anilin (8).





Danach wird 2,4-Dichlor-5-methyl-anilin (8) mit Hilfe von NaNO_2 diazotiert und das dabei entstehende Diazoniumsalz mit Dimethylamin in das Triazen (9) übergeführt.

- 5 Das Triazen (9) wird in überschüssiger wasserfreier HF gelöst. Dabei spaltet das Triazen in 2,4-Dichlor-5-methyl-diazoniumfluorid und Dimethylamin. Ohne Zwischenisolierung wird diese Lösung thermisch bei $130-140^\circ\text{C}$ unter N_2 -Abspaltung in 3-Fluor-4,6-dichlortoluol (10) gespalten. Ausbeute: 77,7 % der Theorie.

Das 3-Fluor-4,6-dichlortoluol (10) wird in einem Temperaturbereich von 110 bis 160°C unter UV-Bestrahlung zu 2,4-Dichlor-5-fluor-1-trichlormethylbenzol (11) chloriert.

- 15 Die Verseifung von (11) mit 95 %iger Schwefelsäure führt zu 2,4-Dichlor-5-fluor-benzoesäure (12), die mit Thionylchlorid in das Carbonsäurechlorid (1) (Sdp. $121^\circ/20$ mbar; n_D^{20} 1,5722) übergeht.

- 20 Die erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen der Formel (III) sind bereits bekannt oder können nach allgemein bekannten Verfahren erhalten werden. Als Beispiele seien genannt:

Chloracetaldehyd, Chloraceton, Bromaceton, 1-Chlorbutanon, 3-Chlorbutanon, 1-Chlor-3,3-dimethylbutanon, 1-Chlor-2,2-dimethylpropanon, 1-Chlor-2-hexanon, 5-Brom-2-pentanon, 2-Brom-3-pentanon, 4-Brom-2-pentanon, Phenacylchlorid, 2,4-Dihydroxyphenacylchlorid, 3,4-Dihydroxyphenacylchlorid, 2-Hydroxy-4-methoxy-phenacylchlorid, 4-Fluorphenacylchlorid, 4-Chlorphenacylchlorid, 2,4-Dichlorphenacylchlorid, 3-Bromphenacylbromid, 4-Methylphenacylbromid, Bromacetaldehyddimethylacetal, Chloracetaldehydoxim-O-methylether, 2-Chlormethyl-2-tert.-butyldioxolan, 2-Brommethyl-dioxolan.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Alkenone der Formel (IV) sind bereits bekannt. Als Beispiele seien genannt:

Acrolein, Methyl-vinyl-ke-ton, Ethyl-vinyl-ke-ton, Isopropyl-vinyl-ke-ton, n-Propyl-vinyl-ke-ton, n-Butyl-vinyl-ke-ton, Isobutyl-vinyl-ke-ton, sek.-Butyl-vinyl-ke-ton, tert.-Butyl-vinyl-ke-ton, 4-Methyl-3-penten-2-on, Methyl-(2-phenylvinyl)-ke-ton.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Hydroxylamine der Formel (VIa) sind ebenfalls bekannt. Als Beispiele seien genannt:

Hydroxylamin, Methoxyamin, Ethoxyamin, n-Propoxyamin, tert.-Butoxyamin, n-Pentyloxyamin, Cyclohexyloxyamin, 2-Tetrahydropyranyloxyamin, Benzyloxyamin, 4-Chlorbenzyloxyamin, 2,6-Dichlorbenzyloxyamin.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Hydrazinderivate der Formel (VIb) sind bereits bekannt. Als Beispiele seien genannt:

5 Methylhydrazin, Phenylhydrazin, Semicarbazid, Thiosemicarbazid.

Die Umsetzung von (II) mit (III) (Methode A) wird vorzugsweise in einem Verdünnungsmittel wie Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretrisamid, Sulfolan, Dioxan, Pyridin oder einem Alkohol bei Temperaturen von 20°C - 180°C, vorzugsweise 40°C - 110°C, vor-
10 genommen.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck, durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drucken zwischen etwa 1 und 10 bar.

15 Als Säurebinder können alle üblichen anorganischen und organischen Säurebindungsmittel verwendet werden. Hierzu gehören vorzugsweise die Alkalihydroxide, Alkalicarbonate, Pyridin und tert.-Amine wie Triethylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan (DABCO).

20 Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol der Verbindung (II) 1 bis 4 Mol, vorzugsweise 1 bis 1,5 Mol der Verbindung (III) ein.

Die Umsetzung von (II) mit (IV) (Methode B) wird vorzugsweise in einem Verdünnungsmittel wie Dioxan, Di-

methylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol durchgeführt.

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 30°C und etwa 150°C, vorzugsweise zwischen 50°C und 110°C.

Die Umsetzung kan bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drucken zwischen etwa 1 und etwa 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol der Verbindung (II) 1-5 Mol, vorzugsweise 1-2 Mol, der Verbindung (IV) ein.

Die Umsetzung von (V) mit (VIa) beziehungsweise (VIb) (Methode C) wird in einem Verdünnungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Glykolmonomethylether, Dioxan, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder auch in Mischungen dieser Lösungsmittel durchgeführt. Als Katalysatoren können anorganische oder organische Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, 4-Toluolsulfonsäure und Salze wie Natriumacetat oder Kaliumacetat verwendet werden. Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 40 und etwa 150°C, vorzugsweise zwischen 60 und 100°C.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck, durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drucken zwischen etwa 1 und etwa 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

- 5 Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol der Verbindung (V) 1 bis 3 Mol, vorzugsweise 1 bis 1,3 Mol, der Verbindung (VIa) beziehungsweise (VIb) ein.

10 Als neue antibakterielle Wirkstoffe seien im einzelnen genannt:

- 7- $\overline{4}$ -(2-Oxopropyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
7- $\overline{4}$ -(3-Oxobutyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
15 7- $\overline{4}$ -(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
7- $\overline{4}$ -(1,1-Dimethyl-2-oxopropyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
7- $\overline{4}$ -Phenacyl-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-
20 dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
7- $\overline{4}$ -(2,4-Dihydroxyphenacyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
7- $\overline{4}$ -(3,4-Dihydroxyphenacyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
25 7- $\overline{4}$ -(2-Hydroxy-4-methoxyphenacyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
7- $\overline{4}$ -(4-Fluorphenacyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,

- 7- $\overline{4}$ -(4-Chlorphenacyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
 7- $\overline{4}$ -(2-Hydroximinoethyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
 5 7- $\overline{4}$ -(2-Methoximinopropyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolincarbonsäure,
 7- $\overline{4}$ -(2-Benzylloximinopropyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
 7- $\overline{4}$ -(2-Tetrahydropyranyloximino)-propyl $\overline{7}$ -1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
 10 7- $\overline{4}$ -(3-Oximinobutyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
 7- $\overline{4}$ -(2,2-Diethoxyethyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
 15 7- $\overline{3}$ -Methyl-4-(2-oxopropyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
 7- $\overline{3}$ -Methyl-4-(3-oxobutyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
 20 7- $\overline{2}$,5-Dimethyl-4-(2-oxopropyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
 7- $\overline{2}$,5-Dimethyl-4-(3-oxobutyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
 25 7- $\overline{3}$,5-Dimethyl-4-(2-oxopropyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
 7- $\overline{3}$,5-Dimethyl-4-(3-oxobutyl)-1-piperaziny $\overline{7}$ -1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.

Die erhaltenen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können gegebenenfalls mit einer organischen oder anor-

ganischen Säure in ein Salz übergeführt werden. Zur Salz-
bildung geeignete Säuren sind z.B. Halogenwasserstoff-
säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasser-
stoffsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure,
5 Ascorbinsäure und Benzolsulfonsäure. Als Alkali- bezie-
hungsweise Erdalkalisalze sind vorzugsweise Natrium-,
Kalium-, Calcium- und Magnesiumsalze geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein breites
antibakterielles Spektrum gegen gram-positive und gram-
10 negative Keime, insbesondere gegen Enterobakteriaceen,
vor allem auch gegen solche, die resistent sind gegen ver-
schiedene Antibiotika wie z.B. Penicilline, Cephalosporine,
Aminoglykoside, Sulfonamide, Tetracycline.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen bei geringer
15 Toxizität eine starke und breite antimikrobielle Wirk-
samkeit auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwen-
dung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Medizin
sowie als Stoffe zur Konservierung von anorganischen und
organischen Materialien, insbesondere von organischen Ma-
20 terialien aller Art, z.B. Polymeren, Schmiermitteln, Far-
ben, Fasern, Leder, Papier und Holz, von Lebensmitteln
und von Wasser.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein sehr
breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer
25 Hilfe können gramnegative und grampositive Bakterien und
bakterienähnliche Mikroorganismen bekämpft sowie die
durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhin-
dert, gebessert und/oder geheilt werden.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch diese Erreger hervorgerufen werden.

Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:

- Micrococcaceae, wie Staphylokokken, z.B. Staphylococcus aureus, Staph. epidermidis, (Staph. = Staphylococcus), Lactobacteriaceae, wie Streptokokken, z.B. Streptococcus pyogenes, α - bzw. β -hämolysierende Streptokokken, nicht (γ)-hämolysierende Streptokokken, Enterokokken und Diplococcus pneumoniae (Pneumokokken) (Str. = Streptococcus); Enterobacteriaceae, wie Escherichiae-Bakterien der Coli-Gruppe: Escherichia-Bakterien, z.B. Escherichia coli, Enterobacter-Bakterien, z.B. E.aerogenes, E.cloacae, Klebsiella-Bakterien, z.B. K-pneumoniae, Serratia, z.B. Serratia marcescens (E. = Enterobacter) (K. = Klebsiella), Proteae-Bakterien der Proteus-Gruppe: Proteus, z.B. Proteus vulgaris, Pr. morganii, Pr. rettgeri, Pr. mirabilis, (Pr. = Proteus);
- Pseudomonadaceae, wie Pseudomonas-Bakterien, z.B. Pseudomonas aeruginosa, (PS. = Pseudomonas);

Bacteroidaceae, wie Bacteroides-Bakterien, z.B. Bacteroides fragilis, (B. = Bacteroides).

Mykoplasmen, z.B. Mykoplasme pneumoniae.

5 Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen.

Als Krankheiten, die durch die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden können seien beispielsweise genannt:

Erkrankungen der Atmungswege und des Rachenraumes;

10 Otitis; Pharyngitis; Pneumonie; Peritonitis; Pyelonephritis; Cystitis; Endocarditis; Systeminfektionen; Bronchitis; Arthritis; lokale Infektionen, septische Erkrankungen.

15 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen einen oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

20 Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies bedeutet,

daß die Zubereitungen in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt.

Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, sie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar,

Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z.B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z.B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffen enthalten, z.B. Polyethylenglykole, Fette, z.B. Kakaofett und höhere Ester (z.B. C_{14} -Alkohol mit C_{16} -Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole,
5 Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat
10 und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.
20

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutiostonischer Form
25 vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel,

z.B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar
5 und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbesserte Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z.B. Saccharin, enthalten.

10 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gewichtsprozent der Gesamtmischung vorhanden sein.

15 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten
20 Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die Wirkstoffe oder die pharmazeutischen Zubereitungen können lokal, oral, parenteral, intraperitoneal und/oder rectal, vorzugsweise oral oder parenteral wie intravenös oder intramuskulär appliziert werden.
25

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg
5 Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe, vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 250, insbesondere 3 bis
10 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation
15 des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge
20 überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

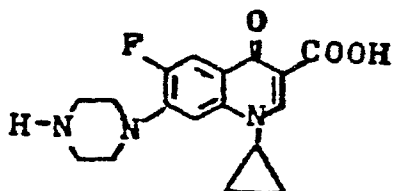
Die neuen Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw. mit
25 Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden. Dadurch kann eine Infektion durch gram-negative oder grampositive Bakterien verhindert, gebessert und/

oder geheilt werden und dadurch eine Förderung des Wachstums und einer Verbesserung der Verwendung des Futters erreicht werden.

- 5 Die in den nachfolgenden Beispielen angegebenen R_f -Werte wurden auf Kieselgel 60-Fertigplatten (MERCK/Darmstadt) mit Methylenchlorid/Methanol/17 % wäbr. Ammoniak (70/8/1) als Laufmittel gemessen.

Herstellungsbeispiele für die Ausgangsverbindungen:

Beispiel A



Ein Gemisch von 19,7 g 7-Chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-
5 dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 30,1 g wasserfreiem
Piperazin und 100 ml Dimethylsulfoxid wird 2 Stunden auf
135-140°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Feinvakuum ab-
destilliert, der Rückstand in H₂O suspendiert, abgesaugt
und mit Wasser gewaschen. Zur weiteren Reinigung wird das
10 feuchte Rohprodukt mit 100 ml Wasser aufgeköcht, bei
Raumtemperatur abgesaugt, mit H₂O gewaschen und im Vakuum-
trockenschrank über CaCl₂ bei 100°C bis zur Gewichtskon-
stanz getrocknet. Man erhält 19,6 g 1-Cyclopropyl-6-fluor-
1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazinyl)-3-chinolincarbonsäu-
15 re vom Zersetzungspunkt 255-257°C; R_F-Wert: 0,07.

Die als Ausgangsmaterial verwendete 7-Chlor-1-cyclopropyl-
6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren VII wird
wie folgt hergestellt:

24,3 g Magnesiumspäne werden in 50 ml wasserfreiem Ethanol
20 suspendiert. Man versetzt mit 5 ml Tetrachlorkohlenstoff
und tropft, wenn die Reaktion in Gang gekommen ist, ein

Gemisch von 160 g Malonsäurediethylester, 100 ml abs. Ethanol und 400 ml wasserfreiem Ether zu, wobei ein heftiger Rückfluß zu beobachten ist. Nach dem Abklingen der Reaktion wird noch 2 h zum Sieden erhitzt, mit Trockeneis/Aceton auf -5°C bis -10°C gekühlt und bei dieser Temperatur eine Lösung von 227,5 g 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoylchlorid (1) in 100 ml abs. Ether langsam zugetropft. Man rührt 1 h bei 0°C bis -5°C , läßt über Nacht auf Raumtemperatur kommen und läßt unter Eiskühlung ein Gemisch von 400 ml Eiswasser und 25 ml konz. Schwefelsäure zulaufen. Die Phasen werden getrennt und zweimal mit Ether nachextrahiert. Die vereinigten Etherlösungen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Man erhält 349,5 g 2,4-Dichlor-5-fluor-benzoyl-malonsäurediethylester (3) als Rohprodukt.

Eine Emulsion von 34,9 g rohem 2,4-Dichlor-5-fluor-benzoyl-malonsäure-diethylester (3) in 50 ml Wasser wird mit 0,15 g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Man erhitzt unter gutem Rühren 3 h zum Sieden, extrahiert die erkaltete Emulsion mehrmals mit Methylenchlorid, wäscht die vereinigten CH_2Cl_2 -Lösungen einmal mit gesättigter NaCl-Lösung, trocknet mit Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Die Fraktionierung des Rückstands i. Feinvak. liefert 21,8 g 2,4-Dichlor-5-fluor-benzoyl-essigsäureethylester (4) vom Sdp. $127-142^{\circ}\text{C}/0,09$ mbar.

Ein Gemisch von 21,1 g 2,4-Dichlor-5-fluor-benzoyl-essigsäureethylester (4), 16,65 g o-Ameisensäureethylester

und 18,55 g Acetanhydrid wird 2 h auf 150°C erhitzt. Dann werden im Wasserstrahlvakuum und zuletzt im Feinvakuum bei einer Badtemperatur von 120°C die flüchtigen Bestandteile abdestilliert. Zurück bleiben 25,2 g roher
5 2-(2,4-Dichlor-5-benzoyl)-3-ethoxy-acrylsäureethylester (5). Er ist genügend rein für die weiteren Umsetzungen.

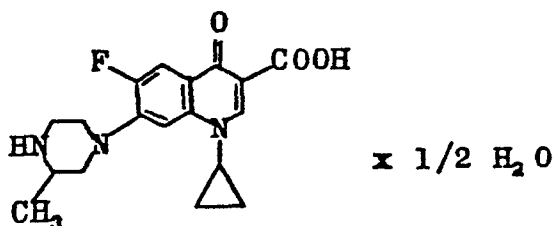
Eine Lösung von 24,9 g 2-(2,4-Dichlor-5-fluor-benzoyl)-3-ethoxy-acrylsäureethylester (5) in 80 ml Ethanol wird unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 4,3 g Cyclopropylamin versetzt. Wenn die exotherme Reaktion abge-
10 klungen ist, wird noch 1 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Cyclohexan/Petrolether umkristallisiert. Man erhält 22,9 g 2-(2,4-Dichlor-5-fluor-benzoyl)-3-cyclopropylamino-acrylsäure-
15 ethylester (6) vom Schmp. 89-90°C.

Eine Lösung von 31,9 g 2-(2,4-Dichlor-5-fluor-benzoyl)-3-cyclopropylamino-acrylsäure-ethylester (6) in 100 ml wasserfreiem Dioxan wird unter Eiskühlung und Rühren portionsweise mit 3,44 g 80 proz. Natriumhydrid
20 versetzt. Dann wird 30 Min. bei Raumtemperatur und 2 h unter Rückfluß gerührt und das Dioxan i.Vak. abgezogen. Der Rückstand (40,3 g) wird in 150 ml Wasser suspendiert, mit 6,65 g Ätzkali versetzt und 1,5 h refluxiert. Man
25 filtriert die warme Lösung und wäscht mit H₂O nach. Dann wird mit halbkonz. Salzsäure unter Eiskühlung auf pH = 1-2 angesäuert, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i.Vak. bei 100°C getrocknet. Man erhält

auf diese Weise 27,7 g 7-Chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure VII vom Schmp. 234-237°C.

Beispiel B

5



10

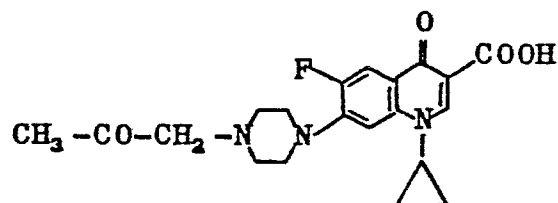
15

20

Ein Gemisch aus 2,8 g (0,01 Mol) 7-Chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure und 5,1 g (0,051 Mol) 2-Methylpiperazin in 6 ml Dimethylsulfoxid wird 2 Stunden auf 140°C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Hochvakuum abdestilliert, der Rückstand mit 6 ml heißem Wasser versetzt und 1 Stunde auf 95°C gehalten. Man kühlt mit Eis, saugt den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht mit etwas Wasser und löst ihn in einer Mischung von 0,8 ml Essigsäure und 10 ml Wasser bei 90-100°C auf. Das Filtrat wird mit Kalilauge (0,75 g KOH in 0,7 ml Wasser) auf pH 8 gebracht und der ausgefallene Niederschlag aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 1,8 g (52 % d.Th.) 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure-semihydrat mit einem Zersetzungspunkt von 230-232°C. R_F-Wert: 0,11.

Die folgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen:

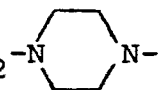
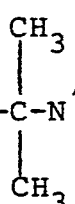
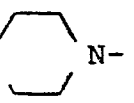
Beispiel 1

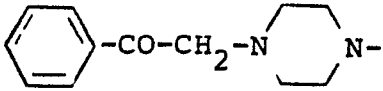
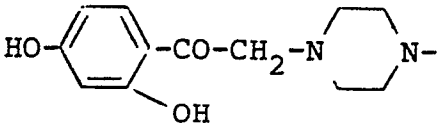
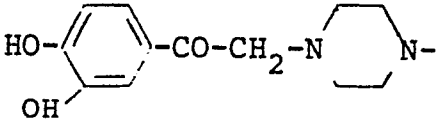
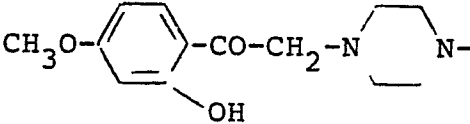
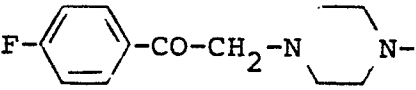
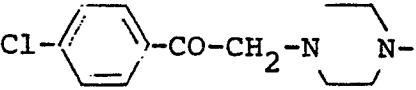


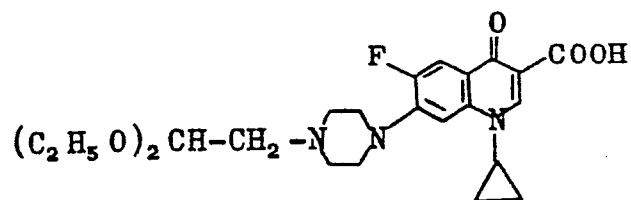
- Eine Mischung von 23,2 g (0,07 Mol) 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinicarbonsäure und 9,8 g Chloraceton wird in 350 ml Dimethylformamid mit 14,7 g Triethylamin 3 Stunden auf 80°C erhitzt. Man engt im Hochvakuum ein, verrührt den Rückstand mit 140 ml Wasser und kristallisiert den ungelösten Feststoff aus Glykolmonomethylether um. Ausbeute: 17 g (62,8 % d.Th.)
- 10 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(2-oxopropyl)-1-piperazinyl-3-chinolinicarbonsäure mit einem Zersetzungspunkt von 220-225°C, R_f -Wert= 0,15.

Analog Beispiel 1 werden die folgenden Verbindungen hergestellt:



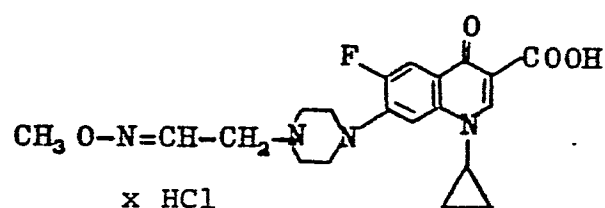
Beispiel	R	Schmelzpunkt	R_f -Wert
2	$(CH_3)_3C-CO-CH_2-N$ 	207-210°C	0,22
3	 -C-N 	268-271°C	0,29

Beispiel	R	Schmelzpunkt	R _f -Wert
4		198-202°C	0,32
5		150-154°C	0,16
6		210-215°C	0,08
7		224-227°C	0,32
8		168-171°C (Zers.)	0,33
9		197-199°C (Zers.)	0,32

Beispiel 10

Eine Mischung aus 3,3 g (0,01 Mol) 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure, 3,85 g (0,02 Mol) Bromacetaldehyddiethylacetal, 2,1 g Triethylamin und 3,35 g Kaliumiodid wird 11 Stunden auf 90°C erhitzt. Die Lösung wird im Hochvakuum eingeeengt, mit 20 ml Methanol verrührt und der ausgefallene Niederschlag mehrmals mit Wasser gewaschen und mit Methanol ausgekocht. Ausbeute: 1,3 g (29 %) 1-Cyclopropyl-7-[4-(2,2-diethoxyethyl)-1-piperazinyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure mit einem Zersetzungspunkt von 208-212°C; R_F -Wert: 0,40.

Beispiel 11



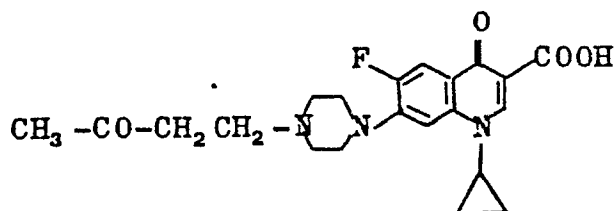
Eine Mischung aus 3,3 g (0,01 Mol) 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure, 1,6 g Chloracetaldehydoxim-O-methylether und 2,1 g Triethylamin wird 3 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wird im Hochvakuum eingeeengt, mit 30 ml Wasser versetzt und mit 2 n HCl auf pH 2 gestellt. Den Niederschlag saugt man ab, wäscht mit Wasser und Methanol und trocknet im Hochvakuum. Ausbeute: 1,9 g (43 % d.Th.) 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[4-(2-methoximinoethyl)-1-

piperazinyl]-7-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-hydrochlorid mit einem Zersetzungspunkt von 215-221°C, R_F -Wert: 0,29.

NMR (d_6 -DMSO): 3,87 und 3,88 (2 Singulets für die CH_3O -Gruppen der syn- und anti-Form).

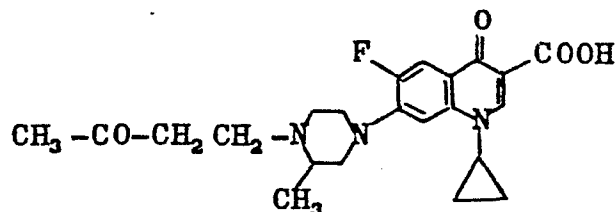
5 Massenspektrum: m/e 402, 371, 331, 289, 287, 245 (100%)
229, 70, 56, 44, 32, 31, 27.

Beispiel 12



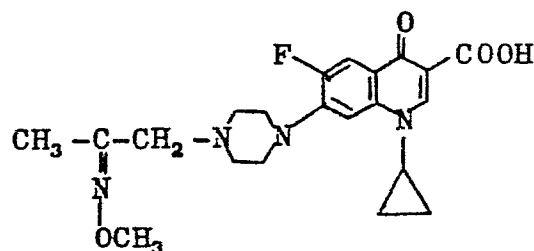
3,31 g (0,01 Mol) 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure und 3,9 g Methylvinyl-keton werden in 50 ml Ethanol 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man saugt ab, wäscht mit Methanol und erhält 2,5 g (62,3 % der Theorie) 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(3-oxobutyl)-1-piperazinyl]-3-chinolincarbonsäure mit einem Zersetzungspunkt von 185-187°C; R_F -Wert: 0,14.

Beispiel 13

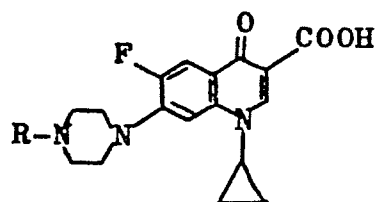


Analog Beispiel 12 erhält man mit dem Ausgangsprodukt aus
 Beispiel B 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[3-methyl-
 4-(3-oxobutyl)-1-piperazinyl]-4-oxo-3-chinolincarbonsäure
 (87 % der Theorie) mit einem Zersetzungspunkt von 176-178°C;
 5 R_f -Wert: 0,39.

Beispiel 14



- Eine Mischung aus 3,87 g (0,01 Mol) 1-Cyclopropyl-6-fluor-
 1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(2-oxopropyl)-1-piperazinyl]-3-
 10 chinolincarbonsäure und 835 mg (0,01 Mol) Methoxyaminhy-
 drochlorid in 120 ml Ethanol wird mit 0,5 ml konzentrier-
 ter Salzsäure versetzt und 3 Stunden unter Rückfluß er-
 hitzt. Die heiße Lösung wird mit etwas "Tonsil" (Bleich-
 erde) verrührt und filtriert. Das nach dem Abkühlen aus-
 15 fallende Kristallisat wird abgesaugt, mit Ether gewaschen
 und getrocknet. Ausbeute: 2,1 g (46 % der Theorie) 1-Cyclo-
 propyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[4-(2-methoximinopropyl)-1-
 piperazinyl]-4-oxo-3-chinolincarbonsäure mit einem Zer-
 setzungspunkt von 215-217°C; R_f -Wert: 0,37.
- 20 Analog Beispiel 14 werden die folgenden Verbindungen er-
 halten:



Beispiel	R	Schmelz- punkt	R _f -Wert
15	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \parallel \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{OCH}_3 \end{array} \quad \times \text{HCl}$	315-320°C (Zers.)	0,39
16	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2 \\ \parallel \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	184-188°C (Zers.)	0,40
17	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2 \\ \parallel \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{O}-\text{C}_4\text{H}_8\text{O} \end{array}$	105-110°C (Zers.)*	0,39
18	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2 \\ \parallel \\ \text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2 \\ \times \text{HCl} \times 2\text{H}_2\text{O} \end{array}$	217-219°C (Zers.)	0,1
19	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2 \\ \parallel \\ \text{N}-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}_2 \\ \times \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O} \end{array}$	219-221°C (Zers.)	0,24

*) erstarrter Schaum; z.T. ist der Tetrahydropyranylrest abgespalten.

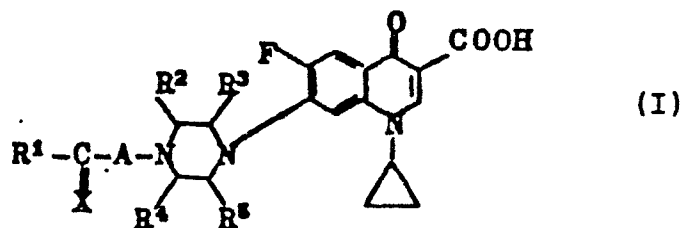
In der nachstehenden Tabelle sind die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) bei verschiedenen Bakterien für einige der erfindungsgemäßen Verbindungen angegeben.

Minimale Hemmkonzentrationen in mcg / ml im Agarverdünnungstest; Denley-Multipoint-Inokulationsverfahren

S t a m m	Beispiel 4	Beispiel 1	Beispiel 5	Beispiel 8	Beispiel 12	Beispiel 9
E. coli Neumann	0,03	0,06		$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	0,03
E. coli A 261	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$		$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$
Klebsiella 8085	0,125	0,06		0,03	$\leq 0,015$	0,125
Klebsiella 6179	0,5	2		0,25	0,25	1
Klebsiella 57 USA	0,06	1		0,03	0,06	0,5
Proteus morganii 932	$\leq 0,015$	0,06		$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	0,03
Providencia 12052	128	128		64	32	>128
Staphylococcus Fk 422	2	0,25	0,25	1	0,5	2
1756	1	0,25	0,25	1	0,5	2
133	2	0,25	0,25	1	0,5	2

Patentansprüche

1. 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(oxo-alkyl)-1-piperazinyl]-3-chinolincarbonsäuren der Formel (I)



in der

R¹

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls 1-3 fach durch Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Hydroxy oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituiertes Phenyl, gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl,

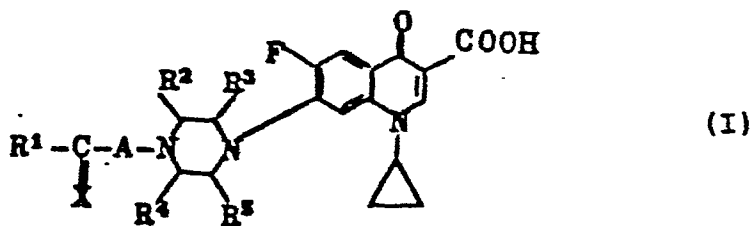
R², R³, R⁴ und R⁵

O, N-O-R', N-NH-R'' und (R''')₂, wobei

X

- 5 R' für Wasserstoff, geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6
Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit
5 bis 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl,
Chlorbenzyl oder Tetrahydropyranyl,
R'' für Methyl, Phenyl, Carbamoyl oder
Thiocarbamoyl und
R''' für Methyl und Ethyl oder (OR''')₂
für
- 10 $\begin{array}{c} \diagup \text{O}-\text{CH}_2 \\ | \\ \diagdown \text{O}-\text{CH}_2 \end{array}$
stehen und
- A eine Alkylengruppe mit 1 - 4
Kohlenstoffatomen, die gegebe-
nenfalls durch Alkyl mit 1-4
Kohlenstoffatomen oder Phenyl
substituiert ist bedeutet, und
deren pharmazeutisch verwend-
bare Säureadditions-, Alkali-
und Erdalkalisalze und Hydrate.

- 20 2. 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(oxo-
alkyl)-1-piperazinyl]-3-chinolincarbonsäuren der
Formel (I)



in der

R¹

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls 1-3 fach durch Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Hydroxy oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituiertes Phenyl,

R², R³, R⁴ und R⁵

Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, O, N-O-R', N-NH-R'' oder (OR''')₂ bedeuten, wobei

R'

Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Tetrahydropyranyl,

R''

Carbamoyl oder Thiocarbamoyl,

R'''

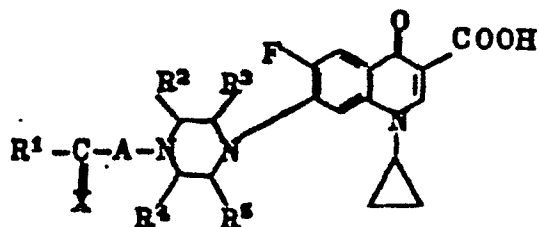
Methyl oder Ethyl und

A

Alkylen mit 1-3 Kohlenstoffatomen

bedeuten, und deren pharmazeutisch verwendbaren Säureadditions-, Alkali- und Erdalkalisalze und Hydrate.

3. 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(oxoalkyl)-1-piperazinyl]-3-chinolincarbonsäuren der Formel (I)

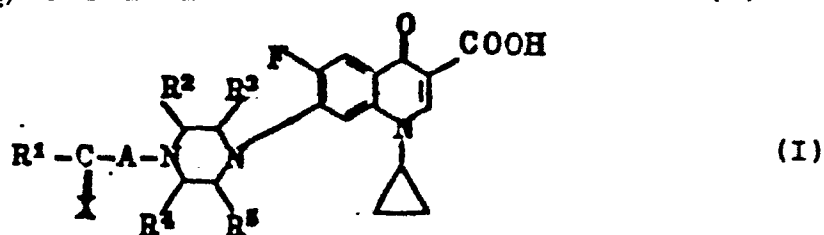


(I)

in der

- 5 R^1 Wasserstoff, Alkyl mit 1-2 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls 1-2 fach durch Trifluormethyl, Methyl, Fluor, Chlor, Hydroxy, oder Alkoxy mit 1-2 Kohlenstoffatomen substituiertes Phenyl,
- R^2 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,
- R^3 Wasserstoff,
- 10 R^4 Wasserstoff, Ethyl oder Methyl,
- R^5 Wasserstoff oder Methyl,
- X O, N-O- R' , N-NH- R'' oder $(OR''')_2$ bedeuten, wobei
- R' Wasserstoff, Alkyl mit 1-2 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Tetrahydropyranyl,
- 15 R'' Carbamoyl oder Thiocarbamoyl,
- R''' Methyl oder Ethyl und
- A Alkylen mit 1-2 Kohlenstoffatomen
- 20 bedeuten, und deren pharmazeutisch verwendbaren Säureadditions-, Alkali- und Erdalkalisalze und Hydrate.
4. 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7- $\overline{4}$ -(2-oxopropyl)-1-piperaziny $\overline{17}$ -3-chinolincarbonsäure.
- 25 5. 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydroxy-4-oxo-7- $\overline{4}$ -(4-fluorphenacyl)-1-piperaziny $\overline{17}$ -3-chinolincarbonsäure.

6. 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7- $\overline{4}$ -(2-methoximinobutyl)-1-piperazinyl $\overline{7}$ -3-chinolincarbonsäure.
7. 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7- $\overline{4}$ -(3-oxobutyl)-1-piperazinyl $\overline{7}$ -3-chinolincarbonsäure.
- 8) 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7- $\overline{4}$ -(oxoalkyl)-1-piperazinyl $\overline{7}$ -3-chinolincarbonsäuren der Formel (I)



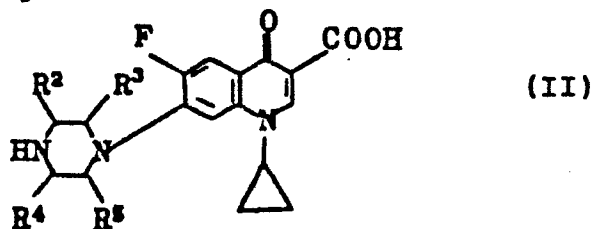
in der

- | | | |
|---|---|---|
| <p>10</p> <p style="margin-top: 40px;">15</p> <p style="margin-top: 40px;">20</p> | <p>R^1</p> <p>R^2, R^3, R^4 und R^5</p> <p>X</p> | <p>Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls 1-3 fach durch Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Hydroxy oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituierten Phenyl,</p> <p>gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl,</p> <p>O, N-O-R', N-NH-R'' und (OR''')₂,</p> |
|---|---|---|

- 5 wobei
- R' für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 bis 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Chlorbenzyl oder Tetrahydropyranyl,
- R'' für Methyl, Phenyl, Carbamoyl oder Thiocarbamoyl und
- 10 R''' für Methyl und Ethyl oder (OR''')₂ für
- $$\begin{array}{c} \diagup \text{O}-\text{CH}_2 \\ \diagdown \text{O}-\text{CH}_2 \end{array}$$
- stehen und
- 15 A eine gegebenenfalls durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl substituierte Alkylenkette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und deren pharmazeutisch verwendbare Säureadditions-, Alkali- und Erdalkalisalze und Hydrate bei der Behandlung bakterieller Erkrankungen.
- 20

- 25 9) Verfahren zur Herstellung von 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(oxoalkyl)-1-piperazinyl]-3-chinolincarbonsäuren der Formel I in Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

a) Verbindungen der Formel II

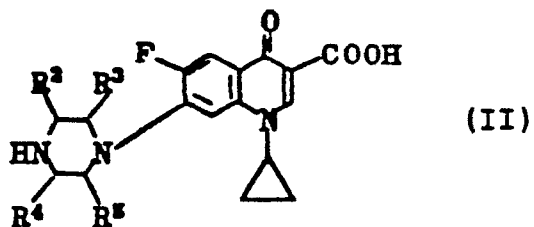


in welcher R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel (III)

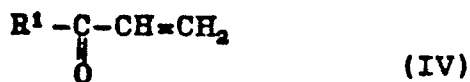


in welcher R^1 , X und A die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom steht, umgesetzt, oder

b) Verbindungen der Formel II



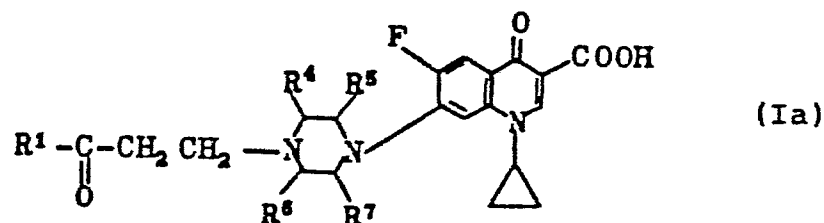
in welcher R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutungen haben, mit Alkenonen der Formel (IV)



in welcher

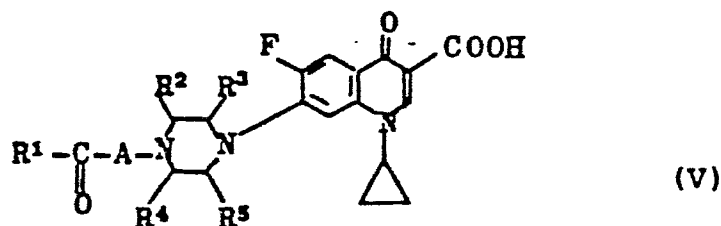
R^1 die oben angegebene Bedeutung hat, zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (Ia) = (I; mit $X = O$, $A = -CH_2CH_2-$)

5



umsetzt, oder

c) Verbindungen der Formel (V)



10

in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und A die oben angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der Formel (VIa) beziehungsweise (VIb)



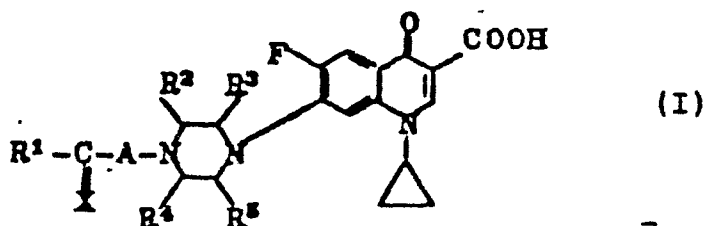
15

in welcher

R' und R'' die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, bzw. deren Hydrochloriden oder Sulfaten umgesetzt.

10. Verwendung von

1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(oxo-alkyl)-1-piperazinyl]-3-chinolincarbonsäuren der Formel (I)



in der

R¹

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls 1-3 fach durch Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Hydroxy oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituiertes Phenyl, gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, O, N-O-R', N-NH-R'' und (R''')₂, wobei

10

15

R², R³, R⁴ und R⁵

20

- 5 R' für Wasserstoff, geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6
Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit
5 bis 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl,
Chlorbenzyl oder Tetrahydropyranyl,
- R'' für Methyl, Phenyl, Carbamoyl oder
Thiocarbamoyl und
- R''' für Methyl und Ethyl oder (OR''')₂
für
- 10
$$\begin{array}{c} \diagup \text{O}-\text{CH}_2 \\ | \\ \diagdown \text{O}-\text{CH}_2 \end{array}$$

stehen und
- A eine Alkylengruppe mit 1 - 4
Kohlenstoffatomen, die gegebe-
nenfalls durch Alkyl mit 1-4
Kohlenstoffatomen oder Phenyl
15 substituiert ist bedeutet, und
deren pharmazeutisch verwend-
bare Säureadditions-, Alkali-
und Erdalkalisalze und Hydrate
zur Bekämpfung von bakteriellen Erkrankungen.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0113092

Nummer der Anmeldung

EP 83 11 2724

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 3)
A	EP-A-O 049 355 (BAYER) * Ansprüche; Seite 10 *	1-10	C 07 D 215/56 A 61 K 31/495
A	--- EP-A-O 004 279 (BAYER) * Ansprüche 8-12; Seiten 22,23,27 *	1-10	
P,A	--- EP-A-O 078 362 (BAYER) * Ansprüche *	1-10	

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 3) C 07 D 215/00 A 61 K 31/00
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 05-04-1984	Prüfer WRIGHT M.W.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			